

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

10/506975

In re the Application of

DT09 Rec'd PCT/PTO 08 SEP 2004

Hiroyuki KUMAGAI, et al.

Attn: Applications

Serial No.: To be assigned - U.S. National Stage Application
based on International Application PCT/JP03/02633
filed March 6, 2003

Filed: September 8, 2004

For: OSTEOCLAST DIFFERENTIATION INHIBITORS

CONFIRMATION CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

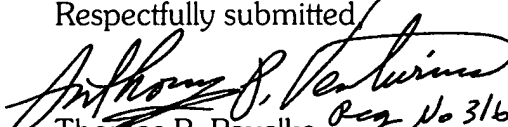
The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested for the above-identified application and the priority provided in 35 USC 119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application No. 2002-63046, filed March 8, 2002.

A copy of the priority document was filed in the International Stage (PCT).

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 USC 119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of this document.

Respectfully submitted


Thomas P. Pavelko Reg No 31674
for Registration No. 31,674

TPP/mat
Attorney Docket No.: TPP 31741

STEVENS, DAVIS, MILLER & MOSHER, L.L.P.
1615 L Street, N.W., Suite 850
Washington, D.C. 20036
Telephone: (202) 785-0100
Facsimile: (202) 408-5200 or (202) 408-5088

Date: September 8, 2004

PCT/PTO 08 SEP 2004

PCT/JP 03/02633

日本国特許庁

14.05.03

JAPAN PATENT OFFICE

10/506975

Handwritten signature

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 3月 8日

REC'D 06 JUN 2003

出願番号

Application Number:

特願2002-063046

[ST.10/C]:

[JP2002-063046]

出願人

Applicant(s):

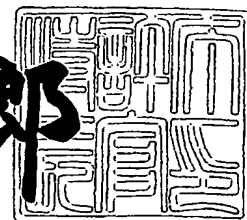
メルシャン株式会社
財団法人微生物化学研究会

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3027982

【書類名】 特許願

【整理番号】 H13-0890

【提出日】 平成14年 3月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県茅ヶ崎市浜須賀 1 1 - 5

【氏名】 熊谷 博行

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市藤沢 1 - 3 - 7 - 5 0 1

【氏名】 鯨島 朋宏

【発明者】

【住所又は居所】 東京都狛江市岩戸南 3 - 2 3 - 5

【氏名】 松藤 素子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県大和市中央林間 6 - 2 - 1 - 2 0 7

【氏名】 河村 直人

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県三島市徳倉 7 7 2 - 1 0

【氏名】 井上 裕幸

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市東新井 7 1 0 - 5 0、1 6 - 2 0 1

【氏名】 染野 哲也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区田園調布本町 3 - 1 7

【氏名】 石塚 雅章

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区東五反田 5 - 1 - 1 1 - 7 0 1

【氏名】 竹内 富雄

【特許出願人】

【識別番号】 000001915

【住所又は居所】 東京都中央区京橋一丁目5番8号

【氏名又は名称】 メルシャン株式会社

【代表者】 鈴木 忠雄

【電話番号】 03(3231)3853

【特許出願人】

【識別番号】 000173913

【氏名又は名称】 財団法人 微生物化学研究会

【代表者】 竹内 富雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

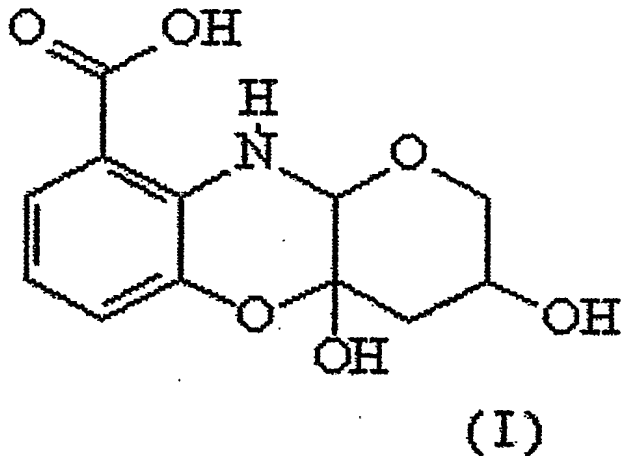
【書類名】 明細書

【発明の名称】 破骨細胞分化抑制物質

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式(I)で示される化合物またはその塩。

【化 1】



【請求項 2】 カニングハメラ(Cunninghamella)属に属し、請求項 1 記載の化合物を生産する能力を有する微生物を培養して、培養物から請求項 1 記載の化合物を採取することを特徴とする請求項 1 記載の化合物を製造する方法。

【請求項 3】 請求項 1 記載の化合物を生産する能力を有するカニングハメラ・エスピー(Cunninghamella sp.)F-1490株(FERM P-18548)。

【請求項 4】 請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効成分とする破骨細胞分化抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カニングハメラ(Cunninghamella)属に属する微生物が生産し、骨髓細胞の破骨細胞への分化を抑制する化合物に関する。

【0002】

【従来技術】

破骨細胞は、骨髓細胞から分化して生成する細胞であり、乳がんなどのがん細胞

胞の骨転移、リウマチ性関節炎あるいは骨粗鬆症など、数多くの疾患に関わっていることが知られている。従って、骨髓細胞から破骨細胞への分化を抑制することができれば、前述した疾患に対して、優れた治療効果をあげることができると考えられる。そこで毒性が低く、かつ骨髓細胞から破骨細胞への分化抑制作用が強い物質の開発が望まれているが、現在、微生物由来の低分子物質にはこのような性質をもつ物質の報告はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、毒性が低く、かつ破骨細胞分化抑制作用を有する新規な化合物、それらの製造方法、その化合物を生産する能力を有する新規な微生物およびその化合物を有効成分とする破骨細胞分化抑制剤を提供するものである。なお「破骨細胞分化抑制」の用語は骨髓細胞から破骨細胞への分化を抑制することを意味する。

【0004】

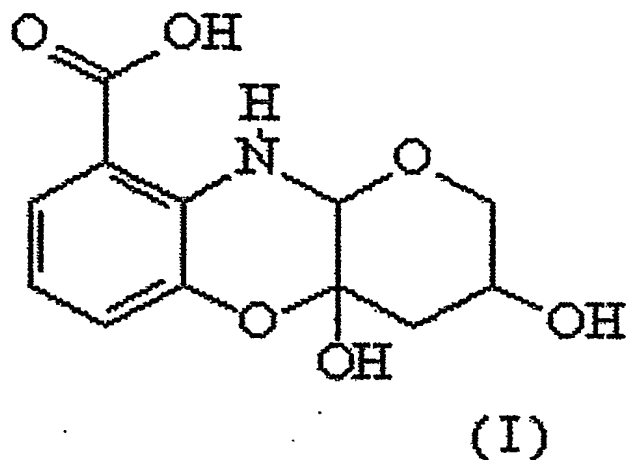
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するため、各地の土壌から微生物を分離し、それらが生産する代謝産物について研究を重ねた結果、新たに分離したカニングハメラ(Cunninghamella)属に属する微生物が、破骨細胞分化抑制活性を示す物質を培養液中に生産していることを見出した。その培養液から有効物質を分離精製し、その物理化学的性質を調べたところ、得られた有効物質は、いかなる既知物質とも相違し、かつ優れた破骨細胞分化抑制活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0005】

本発明は、破骨細胞分化抑制活性を示す下記式(I)で示される化合物またはその塩を提供するものである。

【化 2】



【0006】

本発明者らは、式(I)で示される化合物を、F-1490物質と命名した。F-1490物質は、その分子式、物理化学的性質および構造上の特徴によって、既知の化合物と明確に区別される新規物質である。以後、本明細書においてこれらの化合物は上記名称を用いて説明する。

【0007】

なお、本発明のF-1490物質の塩としては、製薬上許容される塩基(無機塩基および有機塩基)との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基との塩、塩基性アミノ酸(例えば、アルギニン、リジン等)との塩などが例示される。

【0008】

さらに本発明は、カニングハメラ(Cunninghamella)属に属し、破骨細胞の分化抑制活性を示すF-1490物質を生産する能力を有する微生物を培養し、培養物から該物質を採取する該物質の製造方法、F-1490物質を生産する能力をもつカニングハメラ(Cunninghamella)属に属する微生物、並びにF-1490物質を有効成分とする破骨細胞分化抑制剤を提供するものである。

【0009】

本発明に使用される微生物は、カニングハメラ(Cunninghamella)属に属し、本発明のF-1490物質を生産する能力を有する菌株であれば、どのようなものでも使

用できる。そのような微生物の探索は、例えば以下のようにして行なうことができる。骨髓細胞の培養液に種々の微生物培養液の抽出液を加え、破骨細胞への分化の指標である酒石酸耐性酸性フォスファターゼ陽性細胞数を測定する。この細胞数が減少する、すなわち破骨細胞への分化が抑制された微生物の培養液から活性物質を単離、確認することにより、目的のF-1490物質を生産する能力をもつ微生物を得ることができる。

【0010】

そのようにして見出された微生物として、例えば、本発明者らが土壌から分離したカニングハメラ(*Cunninghamella*)属に属するF-1490株を挙げることができるが、この菌株に限らず、カニングハメラ(*Cunninghamella*)属に属し、本発明のF-1490物質を生産する能力を有する菌株であれば、それらの変異株、例えば、紫外線、エックス線、放射線、薬品等の変異処理により取得できる人工変異株ならびに自然変異株も含めて、すべて本発明に使用することができる。

【0011】

以下、F-1490株の菌学的性状を説明する。

本菌株をポテトデキストロースアガー(Potato Dextrose Agar:以下PDAと記す)、モルトエキスアガー(Malt Extract Agar:以下MEAを記す)、オートミールアガー(Oatmeal Agar:以下OAと記す)に接種し、25℃で培養した結果、全ての寒天プレート上において菌糸は羊毛状で当初white(A1)を呈し、後にyellowish white (4A2)を経てcream(4A3)を呈する。生育速度は極めて速く、3日間の培養条件下で全てのプレートにおいて直径85mmのシャーレ全面に達し、1週間後にはシャーレのふたを持ち上げるほどの旺盛な生育を示す。また、全てのプレートにおいて可溶性色素の産生は認められない。なお、色調に関する記述は「メチューン・ハンドブック・オブ・カラー[Methuen Handbook of Colour (Kornerup & Wanscher, 1978)]に従った。

【0012】

形態的特徴として、光学顕微鏡により特徴的な孢子囊柄(sporangiophore)のみが観察され、孢子囊果(sporocarp)は確認されない。気中菌糸に隔壁は極めて少なく、ほふく枝(stolon)を有し、仮根(rhizoid)の形成も確認される。孢子囊柄

はほふく枝などの気中菌糸より単生する。柄(stipe)は平滑で、直線的な生育をする。先端に頂囊(vesicle)を有し、その下方に不規則ないしは輪生した分枝(branching)が観察される。分枝の先端にも小型の頂囊を有する。頂囊は亜球形から卵円形で幅は先端部のもので $30\mu\text{m}$ 、分枝したもので最大が $20\mu\text{m}$ となる。孢子囊(sporangium)および分節孢子囊(merosporangium)を有さず、頂囊表面より一孢子性の小孢子囊(sporangiolum)のみを生じる。小孢子囊は球形(globose)ないしは楕円形(ellipsoidal)で、大きさは $6\sim 9\mu\text{m}$ となる。褐色を呈し、表面は短い針状(short-echinulate)となり、条線(stria)は観察されない。

【0013】

以上の菌学的性質から本発明者らは本菌株をカニングハメラ(Cunninghamella)属に属すると判断し、本菌株をカニングハメラ・エスピー(Cunninghamella sp.) F-1490と命名し、平成13年10月2日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターにFERM P-18548の受託番号で寄託した。

【0014】

本発明のF-1490物質は上記菌株を栄養源含有培地に接種し、好氣的に培養することにより製造される。F-1490物質の生産菌としては、カニングハメラ属に属し、F-1490物質を生産する能力を有するものであれば、上記菌株に限らず全て本発明に利用できる。

【0015】

上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による震盪培養、通気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、カニングハメラ属に属する微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地などいずれも利用可能である。培地組成として、炭素源としてのグルコース、シュークロース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源としてはファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、カゼイン、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源を単独または組み合わせて用いることができる。その他、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、

リン酸カリウム、塩化コバルト等の塩類、重金属塩、ビタミンBおよびビオチン等のビタミン類も必要に応じ、添加使用することができる。

【0016】

なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要がある。培地のpHは5～9程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常10～40℃、好ましくは20～27℃に保つのがよい。培養日数は2～14日程度で、通常3～5日である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された本発明のF-1490物質は濾過、遠心分離等の既知の通常の固液分離手段によって菌体を分離し、その濾液からの抽出により回収可能である。

【0017】

F-1490物質の分離、精製は、公知の種々の方法を選択、組み合わせて行なうことができる。例えば、酢酸エチル、*n*-ブタノール等を用いた溶媒抽出や、アンバーライトXAD(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)等のポリスチレン系吸着樹脂、シリカゲル、アルミナ、活性炭などの担体を用いるカラムクロマトグラフィーによる方法を用いることができる。これらの担体から目的物質を溶出させる方法は、担体の種類、性質によって異なるが、一例として、ポリスチレン系吸着樹脂の場合には、溶出溶媒として、含水アルコール、含水アセトン等を用いることができる。さらにセファデックス(Sephadex) LH-20(ファルマシア社製)、バイオ・ゲルP-2(バイオ・ラッド社製)等によるゲル濾過、シリカゲル、アルミナ等による薄層クロマトグラフィー、順相あるいは逆相カラムを用いた分取用高速液体クロマトグラフィー(分取HPLC)等を用いることができ、これらの方法を単独または適宜組み合わせて、場合によっては反復使用することにより、分離、精製することができる。

【0018】

以上のようにして得られるF-1490物質は以下に示す物理化学的性質を有する。

(1)形状:白色粉状

(2) 分子式: $C_{12}H_{13}NO_6$

(高分解能FABマスペクトロメトリーによる $C_{12}H_{14}NO_6$ の計算値 $m/z:268.0821(M+H)^+$ 実測値 $m/z:268.0861$)

(3) 比旋光度: $[\alpha]_D^{22} -57.5^\circ$ (c 0.4, メタノール)

(4) 融点: $125 \sim 131^\circ C$ (dec.)

【0019】

(5) 赤外部吸収スペクトル: KBr法で測定した結果は、図1のとおりである。また特徴的な吸収は次のとおりである。

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3380, 1680, 1620, 1500, 1440, 1375, 1260, 1090, 1035

(6) 紫外部吸収スペクトル: メタノール中で測定した結果は、図2のとおりである。また特徴的な吸収は次のとおりである。

UV λ_{max} nm: 217, 245(sh), 328

(7) 溶解性: 酢酸エチル、メタノール、ジメチルスルホキシド、水に易溶、ヘキサンに難溶。

(8) 1H -核磁気共鳴スペクトル: 重ピリジンに溶解し、内部標準にテトラメチルシランを用いて測定した結果は図3のとおりである。また各シグナルの化学シフト、多重度、スピン結合定数は次のとおりである。

δ 8.01(1H, dd, $J=1, 8Hz$), 7.28(1H, dd, $J=1, 8Hz$), 6.76(1H, t, $J=8Hz$), 5.12(1H, s), 4.64(1H, m), 4.40(1H, ddd, $J=2, 5, 11Hz$), 3.78(1H, dd, $J=11, 11Hz$), 3.30(1H, ddd, $J=2, 5, 13Hz$), 2.45(1H, dd, $J=11, 13Hz$)

【0020】

(9) ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル: 重ピリジンに溶解し、内部標準にテトラメチルシランを用いて測定した結果は図4のとおりである。また各シグナルの化学シフト、多重度は次のとおりである。。

δ 171.7(s), 142.6(s), 135.6(s), 124.8(d), 121.1(d), 116.6(d), 114.1(s), 92.3(s), 81.2(d), 72.0(t), 64.1(d), 45.9(t)

【0021】

本発明のF-1490物質は、優れた破骨細胞分化抑制活性を有しており、しかも、細胞に対する毒性が低いので破骨細胞の活性亢進に随伴する疾患、例えばがん細

胞の骨転移、リウマチ性関節炎、骨粗鬆症などの治療薬としての使用が期待される。

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物の破骨細胞分化抑制活性は、例えば、以下に述べる方法により測定することができる。

C57BL/6マウス(雌性、6週令)から骨髓細胞を集め、24穴マイクロプレートに10% 胎仔牛血清、1mMピルビン酸、0.1mM非必須アミノ酸(ギブコ社)、500 μ M 2-メルカプトエタノール、200ng/ml 副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTHrP)、50 μ g/ml L-アスコルビン酸を含むRPMI1640培地で 1.5×10^6 個/ウエルとなるように調製して1mlずつ撒くと同時に試験試料を適当量添加する。培養後2および4日目に培地の半量を試験試料を含む上記培地で交換する。培養7日目に培地を吸引除去し、アセトン:メタノール(1:1)液で細胞を固定後、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ陽性細胞を染色した。すなわち、染色液(0.1mg/ml Naphthol AS-MX phosphate(シグマ社)、0.6mg/ml Fast red violet LB sal(シグマ社)、20mM酒石酸を含む0.2M酢酸緩衝液(pH5.2))を各ウエルに0.4ml加え、37℃で1時間反応させる。発色後、破骨細胞への分化の指標である酒石酸耐性酸性フォスファターゼ陽性細胞数を顕微鏡下で測定する。

【 0 0 2 3 】

試験試料中に破骨細胞分化抑制に有効な物質が含まれる場合、酒石酸耐性フォスファターゼ陽性細胞の出現は抑制される。また試験試料の濃度に対する前記細胞数の変化により、この試験試料の有効な濃度域が求められる。

【 0 0 2 4 】

本発明のF-1490物質は下記表1に示すとおり、低濃度で骨髓細胞の破骨細胞への分化を抑制した(IC₅₀:0.78 μ g/ml)。

【表 1】

表 1 F-1490物質の骨髄細胞の破骨細胞への分化阻害活性

濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	破骨細胞への分化阻害率 (%)
0	0
0.2	6
0.78	50
3.1	69
12.5	98
50%阻害濃度: $0.78 \mu\text{g/ml}$	

【0025】

また、本発明のF-1490物質は下記表 2 に示すとおり各種培養細胞に対してほとんど毒性を示さない。

【0026】

【表 2】

表 2 F-1490物質のマウスがん細胞に対する増殖阻害活性

細胞	50%増殖阻害濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
L1210	>50
Colon26	>50
B16BL6	>50

【0027】

なお、試験は、以下のとおり行なった。各種マウスがん細胞(L1210(白血病)、Colon26(結腸がん)、B16BL6(悪性黒色腫))を10%胎仔牛血清を含むRPMI1640培地を用いて、それぞれ 2×10^4 個/ウェルとなるように調製し、96穴マイクロプレートに0.1mlずつ撒いた。同時に所定量のF-1490物質を添加し、37℃、5%CO₂を含む空気下で48時間培養した。さらに0.5%のMTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]2,5-biphenyl tetrazolium bromide)を10 μl 加え4時間培養した。培養後、0.1mlの10%SDS-0.01N塩酸を加え、570nmの吸光度を測定し、50%増殖阻害濃度を求めた。

【0028】

以下に実施例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。

【実施例】

実施例 1

カニングハメラ・エスピー(Cunninghamella sp.)F-1490(FERM P-18548)株の斜面培地(ポテトデキストロースアガー)から1白金耳を50mlの種母培地(ポテト澱粉2%、グルコース1%、大豆粉(エスサンミート:味の素社製)2%、リン酸二水素カリウム0.1%、硫酸マグネシウム0.05%、pH無調整)を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、25℃で2日間ロータリーシェーカー上で培養して種培養液を得た。生産培地として水飴4%、ペプトン(極東製薬社製)2%、酵母エキス1%、硫酸マグネシウム0.5%、リン酸二水素カリウム0.9%からなる培地を用い、500ml容の三角フラスコにそれぞれ60mlを入れて殺菌後、種培地を1%ずつ接種した。25℃で4日間ロータリーシェーカー上で培養した後、得られた培養液20Lを遠心分離器にかけ、培養濾液および菌体に分離した。

【0029】

得られた培養濾液を6N塩酸でpH2に調整後、水で平衡化した5Lの吸着樹脂ダイヤイオン(Diaion) HP-20(三菱化学社製)カラムに通過させた。活性成分が吸着されたHP-20カラムを20%メタノール水10Lで洗浄した後、メタノール10Lで活性成分を溶出した。溶出液よりエバポレーターでメタノールを留去し、酢酸エチル2Lを加え攪拌した。この酢酸エチル層をとり、水2L加えて攪拌しながら、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整した。静置し、二層に分離した後、水層を分取し、1N塩酸でpH2に調整した。さらに酢酸エチル2Lを加えて抽出した後、酢酸エチル層を減圧濃縮して褐色油状物質6.1gを得た。

【0030】

この褐色油状物質を少量のメタノールに溶解してシリカゲルにまぶし、クロロホルムで充填した400ml容のシリカゲルカラムに供した。クロロホルム-メタノール混合液(15:1)1Lで洗浄後、クロロホルム-メタノール混合液(10:1)1Lで溶出した。このようにして得られた活性画分を減圧濃縮して黄色油状物質0.39gを得た。さらにこれを少量のメタノールに溶解してシリカゲルにまぶし、トルエンで充填したシリカゲルカラム(50ml)に供した。トルエン-アセトン混合液(3:1)150ml

で洗浄後、トルエン-アセトン混合液(2:1)150mlで溶出した。活性物質を含む画分を集めて減圧濃縮し、黄色粉状物質106mgを得た。

【0031】

このようにして得た黄色粉状物質を少量のメタノールに溶解し、200mlのセファデックスLH-20カラム(ファルマシア社製)に供し、メタノールで溶出した。活性画分を集めて減圧濃縮し、F-1490物質20mgを得た。

【0032】

【発明の効果】

F-1490物質は、優れた破骨細胞分化抑制活性を有し、また培養細胞に対する毒性が低いので、破骨細胞の活性亢進に随伴する疾患への治療薬としての利用が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 F-1490物質のKBr法での赤外部吸収スペクトルである。

【図2】 F-1490物質のメタノール溶液での紫外外部吸収スペクトルである。

【図3】 F-1490物質の重ピリジン溶液での ^1H -核磁気共鳴スペクトルである。

【図4】 F-1490物質の重ピリジン溶液での ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルである。

【書類名】 図面

【図 1】

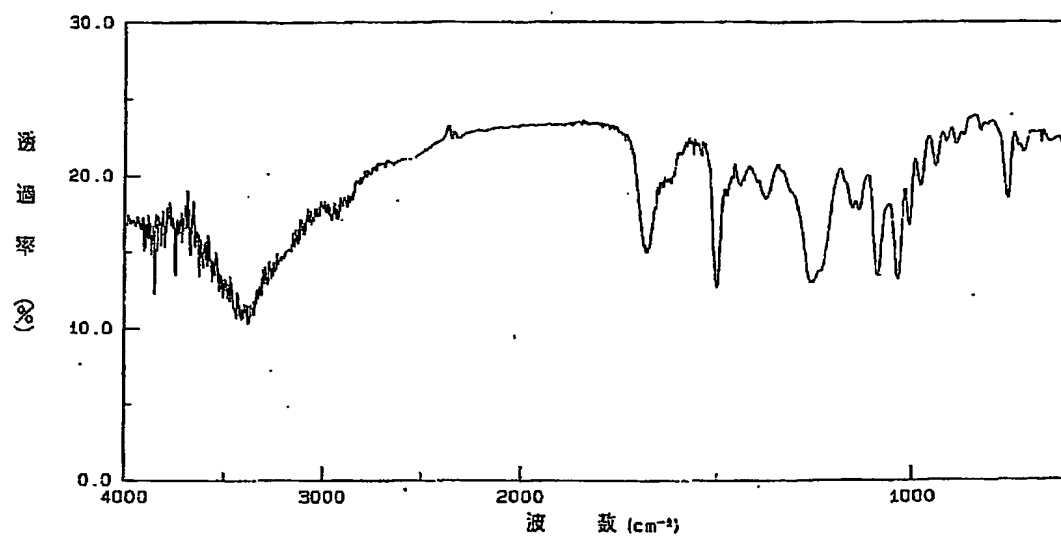


図 1. F-1490 物質の KBr 法による赤外部吸収スペクトル

【図 2】

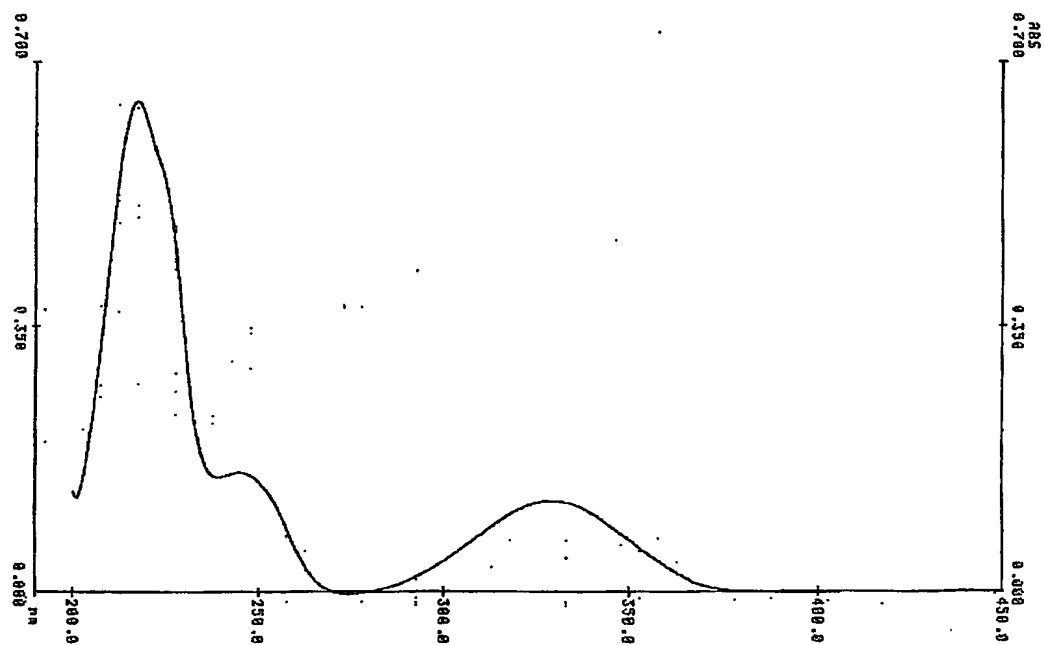


図 2. F-1490 物質のメタノール溶液中の紫外吸収スペクトル

【図3】

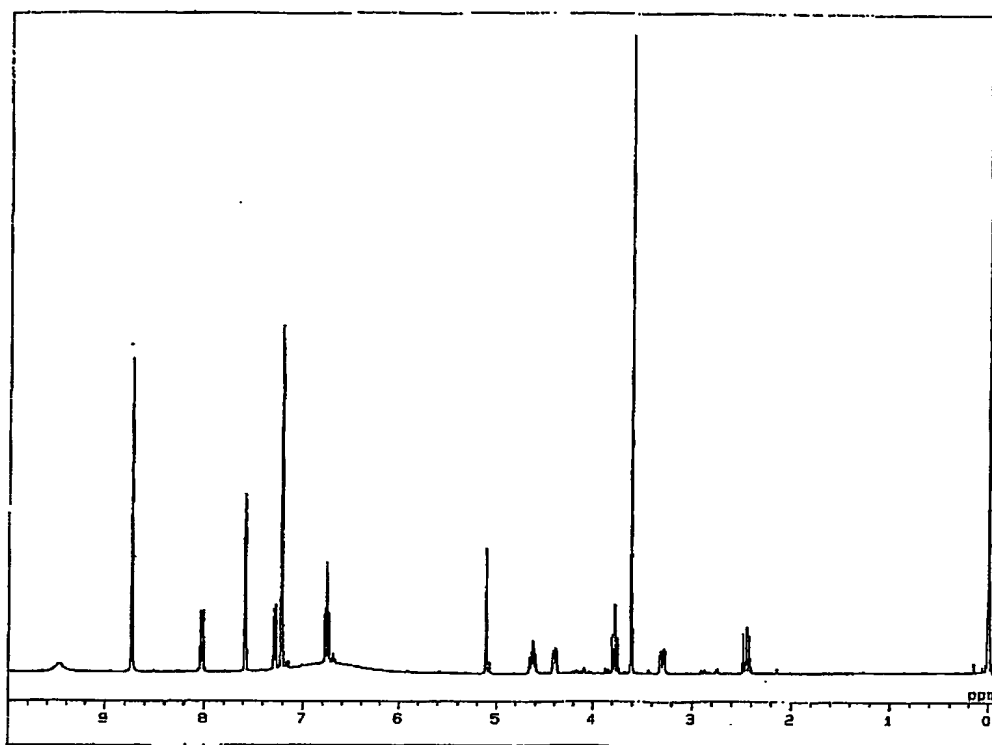


図3 F-1490 物質の重ピリジン中における ^1H -NMR スペクトル

【図4】

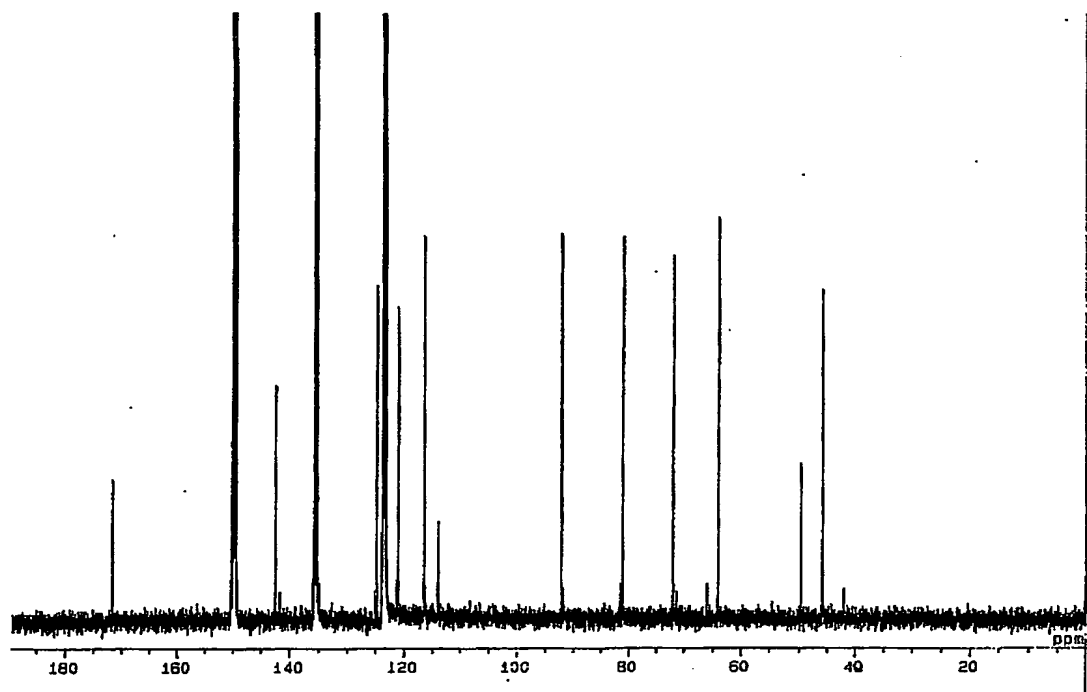


図4. F-1490 物質の重ピリジン中における ^{13}C -NMR スペクトル

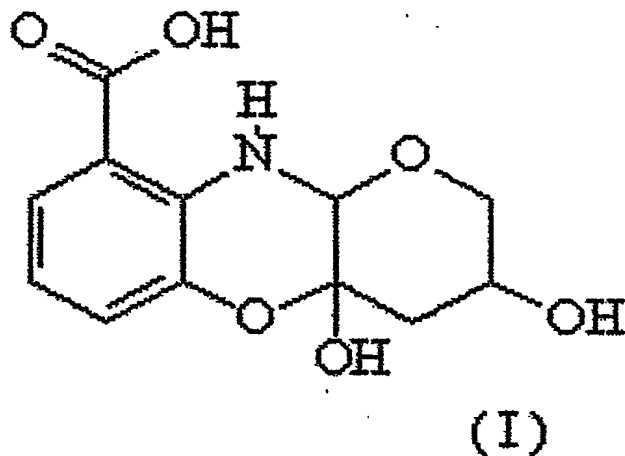
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 骨髄細胞の破骨細胞への分化抑制活性を有する新規な化合物、その製造方法、その化合物を生産する能力を有する新規な微生物およびその化合物を有効成分とする破骨細胞分化抑制剤の提供。

【解決手段】 下記一般式(I)で示される化合物。

【化1】



カニングハメラ (Cunninghamella) 属に属し、上記化合物を生産する能力を有する微生物を培養して、培養物から上記化合物を採取する化合物の製造方法。上記化合物を有効成分とする破骨細胞分化抑制剤。上記化合物を生産する能力を有するカニングハメラ・エスピー (Cunninghamella sp.) F-1490株 (FERM P-18548)。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-063046
受付番号	50200323717
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成 14 年 5 月 20 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000001915
【住所又は居所】	東京都中央区京橋 1 丁目 5 番 8 号
【氏名又は名称】	メルシャン株式会社
【特許出願人】	
【識別番号】	000173913
【住所又は居所】	東京都品川区上大崎 3 丁目 14 番 23 号
【氏名又は名称】	財団法人微生物化学研究会

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001915]

1. 変更年月日	1990年 8月 8日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋1丁目5番8号
氏 名	メルシャン株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000173913]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都品川区上大崎3丁目14番23号

氏 名 財団法人微生物化学研究会

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.